



TITLE:

<研究報告>諸種藥物の結核菌呼吸に及ぼす影響(〔第3部〕化學療法部(其2)結核化學療法に關する研究)

AUTHOR(S):

瀧, 長次

CITATION:

瀧, 長次. <研究報告>諸種藥物の結核菌呼吸に及ぼす影響(〔第3部〕化學療法部(其2)結核化學療法に關する研究). 京都大學結核研究所年報 1950, 1: 46-52

ISSUE DATE:

1950-03-31

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/50927>

RIGHT:

Berberin Hcl	10,000
B. olein carbon säure methylester	10,000
2. 5. 2' Trymethyl 3 oxy diphenylen äther	10,000
Orsellin säure phenyl äthyl ester	10,000
2. 7. Dioxy 3 amino diphenylen oxyd Hcl	5,000

諸種藥物の結核菌呼吸に及ぼす影響

瀧 長 次

結核化学療法の基礎的研究の第1階段として、諸種藥物の結核菌発育阻止作用については既に多数の研究が発表せられてゐるが、結核菌の呼吸に対する藥物の影響については少数の研究があるのみである。我々は結核化学療法の基礎的研究の一部として、結核菌の酸素呼吸に対する藥物の影響に就て研究中である。

実験方法。

ワールブルグの検圧計を用ひ、旧法により酸素消費量を測定した。菌株は総て青山B株を使用し、瓦斯腔は空氣 37.5°C に於て始め 30 分間藥物を加へないで測定し、其の酸素消費量を 100% とし、次で藥物を加へて 4~6 時間 30 分毎に測定し其の値を%で「グラフ」上に表はした。

第1編 食塩磷酸塩液、キルヒナー培地中に於ける影響。

当初の実験では食塩磷酸塩液 1 cc 中 25mg の菌浮游液 2 cc を使用したが、後には血清を含むこと及び酸素消費量を高めること等の理由により 10% 血清加キルヒナー培地 1 cc 中 10mg の菌浮游液 2 cc を使用した。

被檢藥物 60 数種の結果を通じて見るに、藥物の呼吸に及ぼす時間的影響は種々の型がある。即或る濃度では酸素消費量を著しく増加し、後次第に減少するか、或は増加したまゝで経過するもの。(重曹「ドデチールアルコール硫酸エステルナトリウム」「フロールフェニールアセトフェノン」「フチオコール」「ロゼン酸」等)。始めより時間の経過と共に漸次減少するもの。(石炭酸、昇汞、「マーキユクローム」等)。始めより少し減少したままで経過するもの。(「ペニシリン」「ストレプトマイシン」、「マルファニール」、「パラアミノサリチール酸」等)。終始殆んど影響のないもの。(「オルトアミノチクロヘキサノール」)等に區別せられる。各移行型が存すること勿論である。酸素消費を増加するものゝ中、重曹が最も著明で 1600 倍では始めの 30 分間に約 600% に達す。減少せしめるものの中、最も著明なものは昇汞で 12800 倍でも 2 時間目には既に 10% 位に減少する。「ウスニン酸」は 24 時間後には 4000 倍で殆んど呼吸を止めてしまふ。

更に藥物の濃度により著しい差のあるもの、或は非常に差の少ないもの等、各藥物の時間的影響には種々の型があることが判明した。しかし全部の時間的影響を一つの図表で表はし難いので、今

便宜上 5 時間後、或は 24 時間後の結果のみについて $\frac{\text{薬物を加へた場合の減少度}}{\text{対照（食塩水）の減少度}} \times 100\%$ として半対数「グラフ」上に表はすと第 1 図の如くなる。横軸は薬物の稀釈倍数、縦軸は%を表はす。一定の限つた時間に就てのみ見てゐるのであるから、温度の動搖、読みの誤差等の爲に其の値は決して正確ではないが、大体の傾向はうかがへる。2~3 時間しか経過を見なかつた石炭酸、昇汞、「リゾール」、「リパノール」、硫酸、苛性曹達等は略す。本図表について見るに「ウスニン酸」「ツベルフラビン」「クロールチクロヘキシールレゾルシン」「1. イソアミール、2. 4. デオキン、3. クロール、5. メチールベンゾール」等が低濃度でよく酸素消費を減少せしめ、「クロールチクロヘキシールレゾルシン」「セフアランチン」「バシトン」重曹「ミクロフイリン酸」等は或る濃度では増加してゐる。又「ストレプトマイシン」「ズルフアチアゾール」「プロトミン」等が薬物濃度による差が比較的少く、其他大多数が濃度による差が著明に表はれてゐる。このことは薬物の作用機轉の説明にもなるのではなからうか。

第 2 編 發育阻止力との比較。

同僚志保田が、10% 血清加キルヒナー培地を使用して發育阻止力を檢した結果の中、本実験と同一薬物について両者を比較するに（志保田の実験参照）、本実験に於て著しく酸素消費量を抑制した「ウスニン酸」は發育阻止濃度も 512,000 倍であるに対し、略同程度に強力な「クロールチクロヘキシールレゾルシン」「1. イソアミール、2. 4. デオキン、3. クロール、5. メチールベンゾール」は 32,000 倍、又相当強力な「ドデチールアルコール硫酸エステルナトリウム」は 20,000 倍「モノクロールベータオルチルアルデヒド」は 8,000 倍にすぎぬ。更に本実験では微弱な「オルト. アミノフェノール」は 512,000 倍「ストレプトマイシン」は 640,000~128,000 倍である。以上の如く、両者共強力なもの、或は弱いものもあるが、「オルト. アミノフェノール」「ストレプトマイシン」等の如く全く相反するものもあり、両者は必ずしも平行しないことが判明した。之は呼吸実験では大量の菌を使用し、24 時間後の觀察にすぎず、又一部では食塩磷酸塩液を使用してゐるに対し、培養実験では極く少量の菌を使用し、4 週間後の觀察である等の理由にもよるであろうが、結核菌の生活現象、言換れば直接的、間接的に複雑な酵素系の中、薬物の侵襲点が異なる爲と考へられる。

第 3 編 殺菌力との比較。

薬物を生理的食塩水 2cc に倍数稀釈し、青山 B 株の浮游液 (2mg/1cc) の 1 滴づゝ滴下して 24 時間、37°C に放置後、其の 1 白金耳づゝ、岡、片倉培地に移植し、6 週後判定した結果は第 1 表の通りである。之と呼吸実験との結果「第 1 図」と比較して見るに、菌量に於て相当の差があるにかゝらず、多少の前後する所はあるが大体両者平行することが認められる。即「ウスニン酸」、「クロールチクロヘキシールレゾルシン」は呼吸実験で最も強力であり、殺菌力も 32,000 倍、或は其以上であり、之に次で強力な「1. イソアミール、2. 4. デオキン、3. クロール、5. メチールベンゾール」、「モノクロールベータオルチルアルデヒド」、「ドデチールアルコール硫酸エステルナトリウム」は 8,000 倍である。呼吸実験で比較的弱かつた「パラアミノサリチル酸」、「ロゼン酸」、「ストレプトマイシン」「ペニシリン」、「オルトアミノフェノール」等は 1,000 倍、或は其以下である。唯「プロトミン」が呼吸実験では比較的弱いのに、殺菌力は 16,000 倍となつてゐるが、20mg の菌量を用ひキルヒナー培地中で行つた呼吸実験終了後、其の 1 白金耳を更に稀釈して岡、片倉培地に移植した結果によると、500 倍でも対照と同様に菌集落の發生を見た。故に「プロトミン」は他の薬物以上に非常に菌量に左右されるのではないかと考へられる。尙「クロールチクロヘキシールレゾルシン」の殺菌力は 32,000 倍以上であり、志保田の培養実験でも 32,000 倍となつてゐる。即 24 時間後の殺菌力が 4 週間後の

キルヒナー培地中に於ける發育阻止力と等しいか、或は其以上と云ふことになるが、之は次の実験で明となつた。即 10%血清加キルヒナー培地と食塩水で菌浮游液を作り、之に対する「クロールチクロヘキシールレゾルシン」の作用を呼吸実験で觀察するに、キルヒナー培地では呼吸を高めてゐるに反し、食塩水では著明に減少してゐる（第3図参照）。又、「クロールチクロヘキシールレゾルシン」の殺菌試験を 10%血清加キルヒナー培地中に行ふと 2,000 倍以下となつてゐる。即「メヂウム」の相違によることが判明した。又「クロールチクロヘキシールレゾルシン」「1. イソアミール、2. 4. デオキソ、3. クロール、5. メチールベンゾール」を 50mg の菌量を用ひ、食塩水中で行つた呼吸実験終了後其の菌液を前と同様に岡、片倉培地へ移植した結果は第2図の如く、酸素消費を抑制する程度と、殺菌力とは平行してゐる。他の藥物で試みた同様の実験では、例へば「ストレプトマイシン」、「メタアミノサリチール酸」、「メチレンブラウ」では第1図の如く酸素消費の抑制度少く全て対象と同様に集落の發生を見た。以上を通じて見ると大体に於て同一「メヂウム」を用ひる時は、殺菌作用と酸素消費抑制度とは平行關係が認められる。しかし酸素消費に及ぼす影響が、殺菌力のみを表はすものでないことは勿論である。

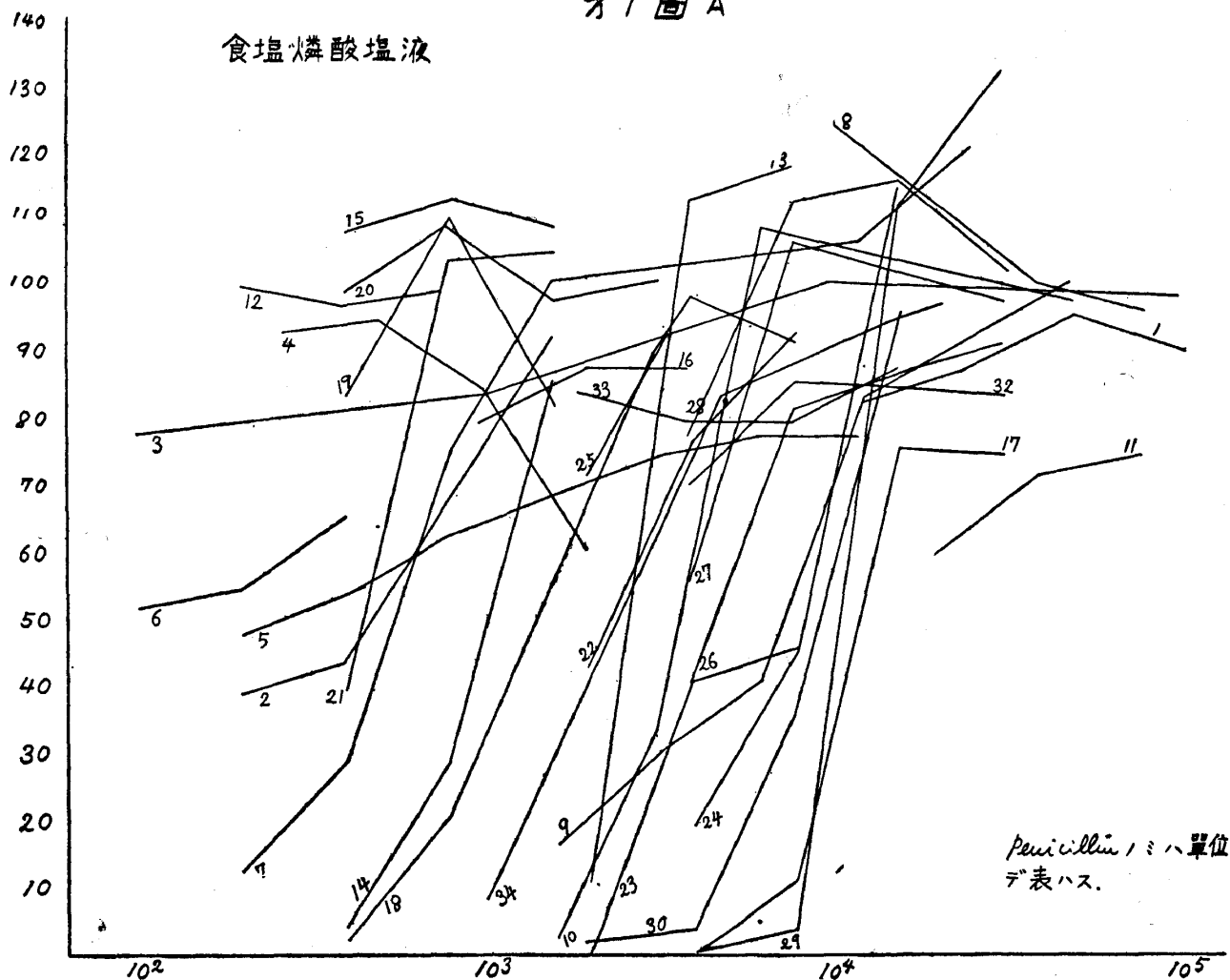
第4編 「メヂウム」による差違。

本実験に於ては菌浮游液を食塩水、ソートン培地、「グリセリンブイオン」培地、10%血清加キルヒナー培地で作り、各々に同一濃度の藥物を加へて「メヂウム」による差違を檢討した。菌量は何れも 20mg, 藥物濃度は第1図の成績により適宜選んだ。一般的に見て各種の培地を用ひる時は結核菌の酸素消費量は食塩水よりも多く、殊に「グリセリンブイオン」、キルヒナー培地で此の傾向が強い。藥物の影響に就ては、「メヂウム」による差が著明なものがあることが明となつた。殊に藥物を加へた直後の 30 分間に於て著しい。例へば「ウムニン酸ナトリウム」は「グリセリンブイオン」では酸素消費量が食塩水より高まるのにソートン培地では減少し、「ロヂン酸ナトリウム」では食塩水が増加し、キルヒナー培地では著明に減少す。石炭酸ではキルヒナー、食塩水、「グリセリンブイオン」が増加す。「オルトアミノフェノール」ではキルヒナーが多少減少するが、食塩水、「グリセリンブイオン」、ソートンが著明に減少する。「プロトミン」は始めソートンのみが減少するが、1時間後には食塩水、各培地共、同程度に減少する。「ストレプトマイシン」ではキルヒナーが増加し、ソートンが減少す。「パラアミノサリチール酸」はあまり差がない。其後の経過は初め増加しても次第に減少するもの、増加したまゝで経過するもの、或は初め著明に減少するが其後はあまり減少しないで経過するもの、或は徐々に減少するもの等、「メヂウム」により非常な差がある。24時間後の結果のみについて第1実験と同様に $\frac{\text{藥物を加へた場合の減少度}}{\text{対照（食塩水）の減少度}} \times 100\%$ として図表に表はすと、第3図の如くなる。全体的に見て、キルヒナー培地では食塩水中より酸素消費減少度が弱いものが多い。「ストレプトマイシン」、殊に「クロールチクロヘキシールレゾルシン」ではキルヒナー培地の方が対照より高まつてゐる。「オルトアミノフェノール」は食塩水中よりキルヒナー培地中では減少度が少い。「プロトミン」「パラアミノサリチール酸」等は比較的「メヂウム」による差が少い。

以上の如く「メヂウム」の差による相違と云ふことは、藥物の價值判定、或は實際使用の際、或は試験管内試験等に際して一應は念頭に置くべきことであらう。

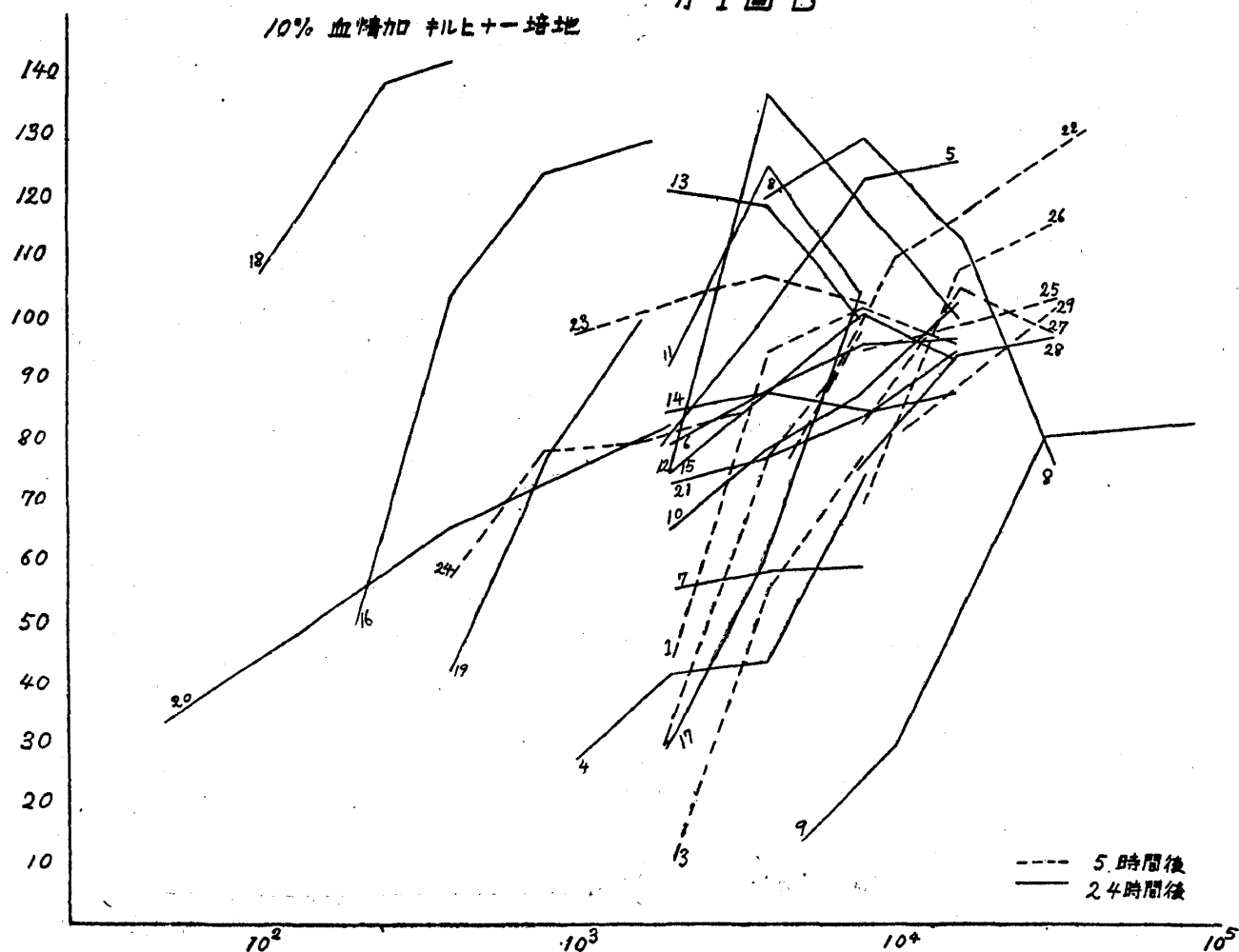
A 圖

食塩・磷酸塩液



- | | |
|--------------------------------------|---|
| 1 Furacin | 18 Limolin |
| 2 Rhodinsäure Na. | 19 Phenylguanidinsulfat |
| 3 Streptomycin | 20 Methylisothiurea |
| 4 Penicillin | 21 Glycerin-L-O-tolyläthan |
| 5 Sulfathiazol | 22 Monochlororcylaldehyd |
| 6 Marfanil | 23 Monochlor- β -orcylaldehyd |
| 7 O-Aminophenol | 24 2,4-Dioxy-5-chlor-diphenyläthan |
| 8 Cephalanthin | 25 2,4-Dioxy-3-chlor-5-äthylbenzaldehyd |
| 9 Mercurochrome | 26 2,4-Dioxy-3-chlor-5-n butylbenzaldehyd |
| 10 DodecylalkoholsulfuicacidEster Na | 27 2,4-Dioxy-3-chlor-5-n-hexylbenzaldehyd |
| 11 Tuberfravin | 28 2,4-Dioxy-3-chlor-5-iso-amilbenzaldehyd |
| 12 O-aminocyclohexanolHcl | 29 Chlorcyclohexylresorsin |
| 13 P-Aminodiphenyl | 30 1-iso-Amyl-2,4dioxy-3-ch or-5-methylbenzol |
| 14 Nekal | 31 1-n-Hexyl-2,4-dioxy-3-chlor-5-methylbenzol |
| 15 Igepon | 32 m-Aminosalicylsäure |
| 16 Diaminodiphenylmethan | 33 Methylenblau |
| 17 Us insäure | 34 KCN |

方 1 圖 B

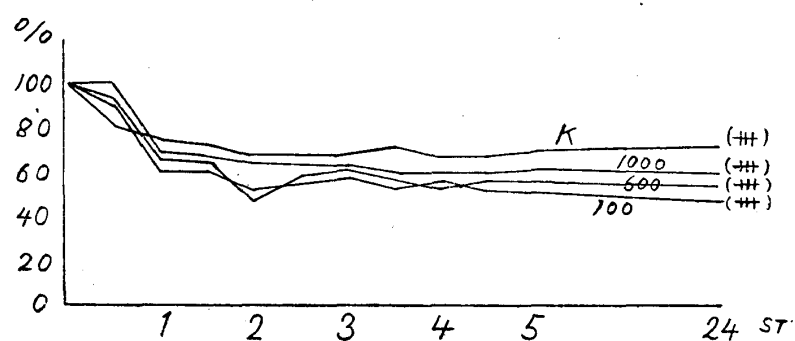
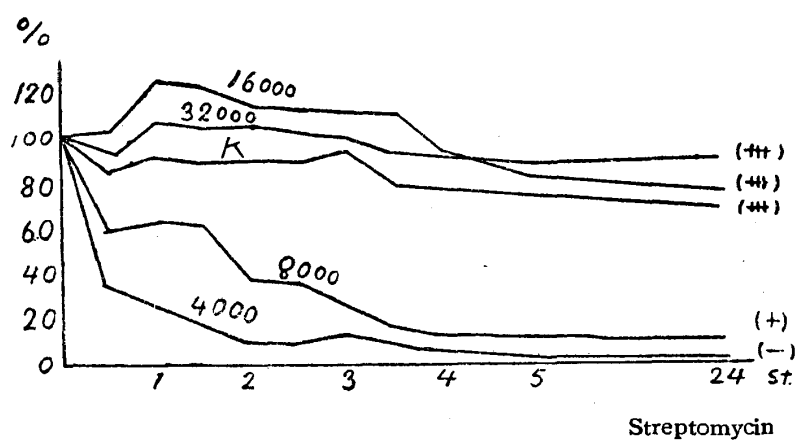


- | | |
|-------------------------------------|--|
| 1 Phlor-cinnamoylo-phenon | 16 NaHCO ₃ |
| 2 Phlor- (poxy-phenylaceto) -phenon | 17 Dioxydiphenylenoxyd |
| 3 Phlor-phenylacetophennon | 18 Buton |
| 4 Chloratranol | 19 O-Aminophenol (303号製剤) |
| 5 Collatorsäure | 20 Protomin |
| 6 Alelectronsäure | 21 P-aminosalicylsäure |
| 7 Agaricinsäure | 22 2-7-Dioxy.3-6-diäthyldiphenylenoxyd |
| 8 Phthiocol | 23 Disalicylsäure |
| 9 Usninsäure Na | 24 Sulfadiazin |
| 10 Usnolsäure | 25 6-methyl-7-oxy-cumarin |
| 11 Usnetinsäure | 26 6-n-Butyl-7-oxy-cumarin |
| 12 Mycrophylinsäure | 27 6-n-Hexyl-7-oxy-cumairn |
| 13 Salicin | 28 6-n-Amyl-7-oxy-cumarin |
| 14 Bergenin | 29 6-is-Amyl-7-oxy-cumarin |
| 15 Thiosalicylsäure | |

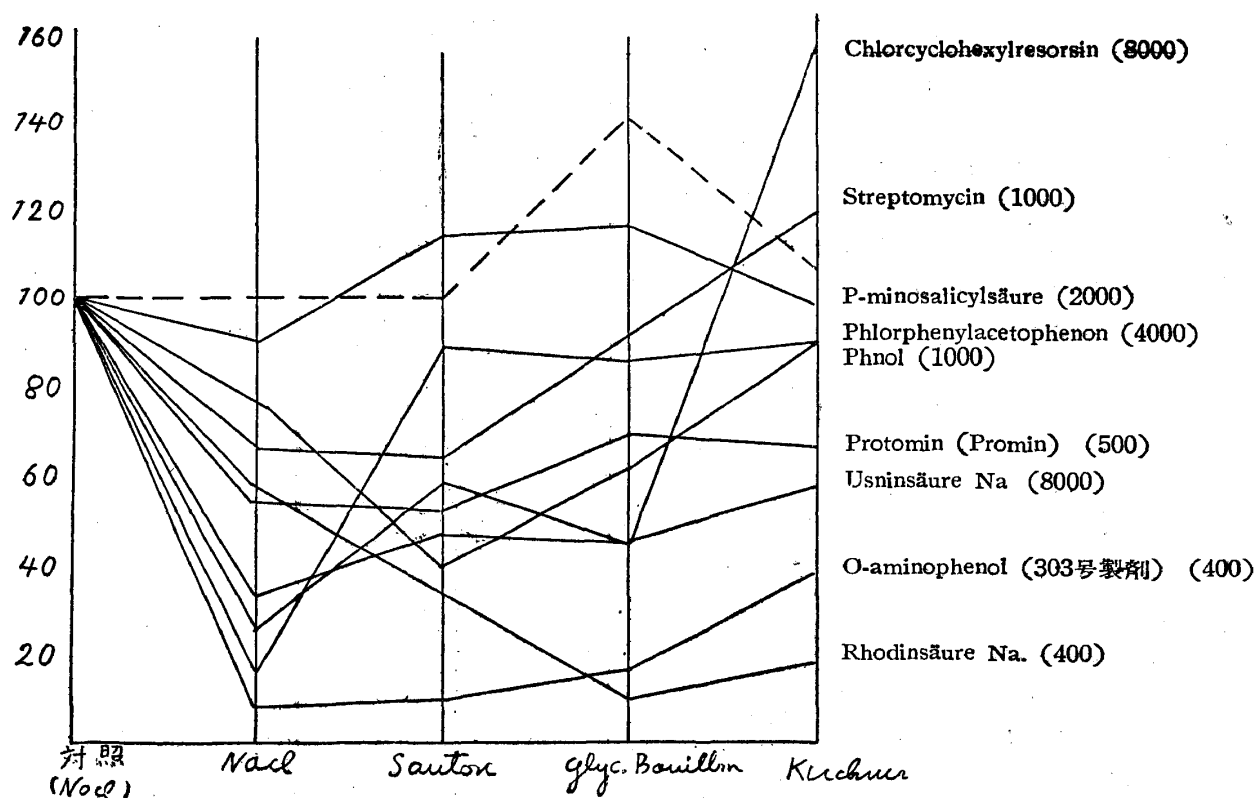
第 1 表

薬 物 名	稀 釈 倍 数
Chlocyclohexylresorsin	≥ 32000
Usninsäure Na	≥ 32000
I-isoamyl-2.4-dioxy 3.chlor-5.methylbnzol	8000
Monochlor- β -oriylaldehyd	8000
Dodecylalkoholsulfuricacid ester Na	8000
PhlorphenylautoPhenon	4000
P-aminodiphenyl	4000
Chloratranol	4000
2-4-Dioxy-3-chlor-5n.butylbenzol	1000
P-aminosalicylsäure	1000
Usnolsäure	< 1000
Salicin	< 1000
6-methyl-7-oxy-cumarin	< 1000
Phenol	< 1000
Rhodinsäure Na	< 1000
Streptomycin	< 200
O-aminophenol	< 200
Penicillin	< 5000 u.
Protomin	≥ 16000

第 2 図 Chlocyclohexylresorsin



第3図



(其3) 肺結核の發生と進展に関する研究

肺結核の進展様式 (その一)

森

厚

第1編 「ツベルクリン」陽轉後の期間と各病型頻度。

肺結核の進展様式を明にする事がいかに重要且困難であるかは、古くから病理学者や臨床家の幾多研究があり、しかも未だ解決済みに至つてゐない事でも知り得よう。

我々は従來の欠点であつた経験による主観の混入を避け、且多数例による統計的檢索を基として、まづ田島は内藤の担当した第21回日本結核病学会総会特別講演「肺結核の病期と病型との關聯性に就て」の研究の一部を、「肺結核の初感染及再感染に関する研究」として發表したが、私は初及再感染時初発病型から爾後いかに進展してゆくかといふ主題を分担し、多数例に就てその後の成績をも補遺して検討した結果を報告したい。

本編では最初に「ツ」陽轉に伴ふ初発病型よりの進展方向を窺ひたい。

病型分類は本研究を通じて、胸部X線像のみによる内藤の変法を用ひた。

検査対象は市内某高女生と某結核病院看護婦。